

JP1998298044A

1998-11-10

**Bibliographic Fields**

**Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11)【公開番号】

特開平10-298044

(43)【公開日】

平成10年(1998)11月10日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 10 - 298044

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) November 10 days

**Public Availability**

(43)【公開日】

平成10年(1998)11月10日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) November 10 days

**Technical**

(54)【発明の名称】

知覚過敏用口腔用組成物

(54) [Title of Invention]

**COMPOSITION FOR ORAL CAVITY PERCEPTION  
HYPERSENSITIVE**

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 7/16

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K 7/16

【FI】

[FI]

A61K 7/16

A61K 7/16

【請求項の数】

[Number of Claims]

5

5

【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

8

8

**Filing**

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平9-109281

Japan Patent Application Hei 9 - 109281

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成9年(1997)4月25日

1997 (1997) April 25 days

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】	(71) [Applicant]
【識別番号】	[Identification Number]
000000918	000000918
【氏名又は名称】	[Name]
花王株式会社	KAO CORPORATION (DB 69-053-5703 )
【住所又は居所】	[Address]
東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号	Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Kayabacho 1-Chome 14-10

**Inventors**

(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
山岸 敦	Yamagishi Atsushi
【住所又は居所】	[Address]
東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研 究所内	Inside of Tokyo Prefecture Sumida-ku Bunka 2 - 1 - 3 Kao Corporation (DB 69-053-5703 ) research laboratory
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
曾我 聰子	Soga Satoko
【住所又は居所】	[Address]
東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研 究所内	Inside of Tokyo Prefecture Sumida-ku Bunka 2 - 1 - 3 Kao Corporation (DB 69-053-5703 ) research laboratory

**Agents**

(74)【代理人】	(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]
【弁理士】	[Patent Attorney]
【氏名又は名称】	[Name]
有賀 三幸 (外3名)	Ariga Miyuki (3 others )

**Abstract**

(57)【要約】	(57) [Abstract]
【課題】	[Problems to be Solved by the Invention]
歯髓や歯茎に対する刺激がなく、即効性があり、耐久性、安全性、及び知覚過敏の予防、防止効果に優れた知覚過敏用口腔用組成物の提供。	Offer of composition for oral cavity perception hypersensitive where there is not stimulus for dental pulp and gum, is immediate effectiveness, is superior in the prevention, preventing effect of durability, safety, and perception hypersensitivity.
【解決手段】	[Means to Solve the Problems]

リン酸モノエステルのカルシウム塩及び/または  
リン酸ジエステルのカルシウム塩を含有する知  
覚過敏用口腔用組成物。

### Claims

#### 【特許請求の範囲】

##### 【請求項 1】

リン酸モノエステルのカルシウム塩及び/または  
リン酸ジエステルのカルシウム塩を含有する知  
覚過敏用口腔用組成物。

##### 【請求項 2】

さらにリン酸モノエステルまたはその水溶性塩を  
含有する請求項 1 記載の知覚過敏用口腔用組  
成物。

##### 【請求項 3】

リン酸モノエステルのカルシウム塩及び/または  
リン酸ジエステルのカルシウム塩と、リン酸モノ  
エステルまたはその水溶性塩とを、  
1:1~200:1(重量比)で配合したものである請求項  
2 記載の知覚過敏用口腔用組成物。

##### 【請求項 4】

リン酸モノエステルのカルシウム塩及び/または  
リン酸ジエステルのカルシウム塩を 5~95 重量%  
含有する請求項 1~3 いずれか 1 項記載の口腔  
用組成物。

##### 【請求項 5】

歯磨き剤組成物である請求項 1~4 いずれか 1  
項記載の口腔用組成物。

### Specification

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、歯の象牙質知覚過敏を予防しあつ  
治療することができる知覚過敏用口腔用組成物  
に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

象牙質の知覚過敏は、種々の原因で象牙質が  
露出した場合に冷水や擦過刺激によって痛み  
が誘発される疾患である。

高齢化に伴い、歯肉の退縮、歯周病の増加が  
みられ、本疾患はますます重要なものとなっ  
ている。

composition for oral cavity. perception hypersensitive which  
contains calcium salt of the calcium salt and/or phosphate  
diester of phosphoric acid monoester

#### [Claim(s)]

##### [Claim 1]

composition for oral cavity. perception hypersensitive which  
contains calcium salt of the calcium salt and/or phosphate  
diester of phosphoric acid monoester

##### [Claim 2]

Furthermore phosphoric acid monoester or composition for  
oral cavity. perception hypersensitive which is stated in  
Claim 1 which contains water soluble salt

##### [Claim 3]

calcium salt and/or of phosphoric acid monoester it is calcium  
salt and phosphoric acid monoester of phosphate diester or  
composition for oral cavity. perception hypersensitive which  
is stated in Claim 2 which is something which 1:1 - 200:  
combines water soluble salt, with 1 (weight ratio)

##### [Claim 4]

calcium salt of calcium salt and/or phosphate diester of  
phosphoric acid monoester 5 - 95 weight% composition for  
oral cavity. which is stated in Claim 1~3 any one claim  
which is contained

##### [Claim 5]

composition for oral cavity. which is stated in Claim 1~4  
any one claim which is a dentifrice medicine composition

#### [Description of the Invention]

##### [0001]

#### [Technological Field of Invention]

As for this invention, it regards composition for oral cavity  
perception hypersensitive which only prevention treatment it is  
possible dentin perceptionhypersensitivity of tooth.

##### [0002]

#### [Prior Art]

Perception hypersensitivity of dentin, when dentin exposes  
with various cause, is disorder where pain is induced by cold  
water and chafing stimulus.

Attendant upon ageing, involution of gingiva, you can see  
the increase of periodontitis, this disorder has become more  
and more important ones.

知覚過敏の原因としては、現在のところ動水力学説が有力視されている。

すなわち、刺激が象牙細管を伝わり、歯髓あるいは象牙質に分布する神経を刺激することによって痛みが誘発される。

こうした象牙質知覚過敏を抑制し、除痛するには知覚伝導である象牙細管を物理的、化学的に封鎖するか、細管内の蛋白を固定すればよいとされる。

#### [0003]

象牙質知覚過敏症に用いられる治療剤としては、臨床の場で用いられるものと家庭でのアフターケアまたは予防で用いられるものがある。

前者には、フッ化ナトリウム水溶液の塗布(吉田ら、日本歯科評論、173,39(1959))、亜鉛イオン導入法(井上雅臣、日本歯科保存学会誌、1,1(1958))、塩化ストロンチウムの利用(村上義雄、日本歯科評論、328,36(1970))、フッカルシウムンモニウム銀の塗布(青野正雄ら、日本歯科保存学会誌、10,31(1967))やF-ヴァニッシュの塗布(三浦正士ら、口腔衛生学会誌、28,301(1978))等がある。

また後者には、塩化ストロンチウム含有歯磨き剤(内田昭次ら、日本歯周病学会誌、23,486(1980))、クエン酸ナトリウム含有歯磨き剤(J.F.Collins et.al., J.Periodontol, 55,720(1984))、乳酸アルミニウム含有歯磨き剤(米田栄吉ら、日本歯科保存学会誌、33,1070(1990))、乳酸アルミニウム及びリン酸二水素カリウム含有歯磨き剤(特開61-155313号公報)等がある。

#### [0004]

##### 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記の治療剤は歯の着色、歯髓や歯茎に対する刺激があったり、味や耐久性が悪かったり、即時的な効果が得られない、安全性及び効果が十分でない等の欠点を有しており、未だ十分に満足できるものではなかった。

#### [0005]

したがって本発明は、歯髓や歯茎に対する刺激がなく、即効的で耐久性、安全性、及び知覚過敏の予防、治療効果に優れた知覚過敏用口腔

As cause of perception hypersensitivity, hydraulic power theory is made powerful at present.

namely, stimulus is transmitted along ivory tubule, pain is induced nerve which distribution is done is stimulated by on dental pulp or dentin.

To control such dentin perception hypersensitivity, removal to dopainfully it assumes that if capped chain it does ivory tubule which is a perception conduction in physical, chemical, or should have locked the protein inside tubule.

#### [0003]

There are some which are used with  $\Delta$  cover-care or prevention with the thing and household which are used at place of clinic as the therapeutic agent which is used for dentin perception hypersensitivity.

Coating fabric of sodium fluoride aqueous solution (Yoshida and others and Japan dentistry criticism, 173 and 39 (1959)), zinc ion introduction method (Inoue Masso, Japan dentistry retention academic journal, 1,1 (1958)), utilization of the strontium chloride (Murakami Yoshio, Japan dentistry criticism, 328 and 36 (1970)), coating fabric of フッ calcium ンモ Niu ム silver (Aono Masao and others and Japan dentistry retention academic journal, 10, 31 (1967))and there is a coating fabric (Miura Masashi and others, Journal of Dental Health (ISSN 0023-2831), 28,301 (1978)) etc of F-ヴァニッシュ Xu in the former .

In addition, strontium chloride content dentifrice medicine (Uchida Akitsugu and others and Japan periodontitis academic journal, 23,486 (1980)), sodium citrate content dentifrice medicine (J.F. Collins et.al., J.Periodontol, 55,720 (1984)), aluminum lactate content dentifrice medicine (Yoneda Sakae good fortune and others, Japan dentistry retention academic journal, 33,1070 (1990)), there is a aluminum lactate and a potassium dihydrogen phosphate content dentifrice medicine (Japan Unexamined Patent Publication 6-1-155313 disclosure ) etc in the latter .

#### [0004]

##### 【Problems to be Solved by the Invention】

But, as for above-mentioned therapeutic agent there is not stimulus for thecoloration, dental pulp and gum of tooth, taste and durability are not bad, immediately mark effect is not acquired, it was not something which has possessed or other deficiency where safety or effect are not fully, still can be satisfied with fully.

#### [0005]

Therefore this invention is not stimulus for dental pulp and gum, samebeing effective, offers composition for oral cavity perception hypersensitive which issuperior in prevention.

用組成物を提供することを目的とする。

[0006]

**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、リン酸モノエステルのカルシウム塩及び/またはリン酸ジエステルのカルシウム塩を含有する口腔用組成物が、即効性、耐久性、安全性、刺激性に優れ、象牙質知覚過敏用の口腔用組成物として優れた効果を発揮することを見出し、本発明を完成させた。

[0007]

すなわち本発明は、リン酸モノエステルのカルシウム塩及び/またはリン酸ジエステルのカルシウム塩を含有する口腔用組成物を提供するものである。

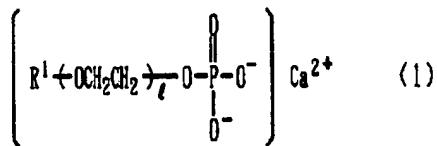
[0008]

**【発明の実施の形態】**

本発明においてリン酸モノエステルのカルシウム塩とは、次の一般式(1)

[0009]

**【化 1】**

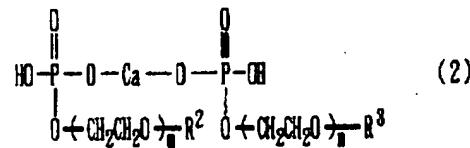


[0010]

(式中、R<sup>1</sup> はフッ素原子が置換していてもよい炭素数 6~20 の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルケニル基を示し、i は 0~4 の数を示す。)、または次の一般式(2)

[0011]

**【化 2】**



[0012]

remedial effect of durability、safety、and perception hypersensitivity makes objective.

[0006]

**[Means to Solve the Problems]**

Effect where as for these inventors in order that above-mentioned objective is achieved, result of diligent research, composition for oral cavity which contains the calcium salt of calcium salt and/or phosphate diester of phosphoric acid monoester, is superior in immediate effectiveness, durability, safety, stimulation, is superioras composition for oral cavity for dentin perception hypersensitivity is shown todiscover, this invention was completed.

[0007]

Namely this invention is something which offers composition for oral cavity which contains calcium salt of calcium salt and/or phosphate diester of phosphoric acid monoester.

[0008]

**[Embodiment of the Invention]**

Regarding to this invention, calcium salt of phosphoric acid monoester, following General Formula (1)

[0009]

**[Chemical Formula 1]**

[0010]

(In Formula, as for R<sup>1</sup> fluorine atom shows alkyl group or alkenyl group of straight chain or branched chain of optionally substitutable carbon number 6~20, i shows number 0~4.) Or following General Formula (2)

[0011]

**[Chemical Formula 2]**

[0012]

(式中、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> はフッ素原子が置換していてもよい炭素数 6~20 の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルケニル基を示し、R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> は同一でも異なっていててもよい。m 及び n は 0~4 の数を示し、m と n は同一でも異なっていてもよい。)で表わされるものである。

リン酸モノエステル(1)、(2)は単独で配合されてもよいし、混合して配合されていてもよい。

#### [0013]

一般式(1)及び(2)中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> で示されるフッ素原子が置換していてもよい炭素数 6~20 の直鎖または分岐鎖のアルキル又はアルケニル基としては、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基、オクタデシル基、エイコシル基、2-エチルヘキシル基、ドデセニル基、オレイル基、エライジル基等が挙げられる。

これらの R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> のうち炭素数 8~20、特に 10~20、さらに炭素数 12~16 のアルキル基が好ましい。

また、これらのアルキル基、アルケニル基等は單一鎖長のものでもよいし、鎖長の異なる複数のアルキル基等の混合体でもよい。

また一般式(1)及び(2)中、l、m、及び n は 0~4、好ましくは 0~2、特に好ましくは 0 である。

#### [0014]

リン酸モノエステルのカルシウム塩(1)または(2)は、例えば水酸化カルシウムとリン酸モノエsterとを混合することにより、容易に生成する。

したがって予め生成したリン酸モノエステルのカルシウム塩(1)または(2)を配合する代りに、例えばリン酸モノエステルと水酸化カルシウムとを配合し、組成物中でリン酸モノエステルのカルシウム塩を生成せしめることにより、本発明の口腔剤組成物を得ることができる。

#### [0015]

かかるリン酸モノエステルのカルシウム塩(1)または(2)は、常温常圧で固体であり、水に難溶性であり、象牙質が露出した歯の象牙細管を効率的に封鎖することにより知覚過敏による痛みを改善するものと考えられる。

用いられるリン酸モノエステルのカルシウム塩の平均粒子径は、1~100 μm であることが好ましい。

平均粒子径が上記範囲であることにより、象牙

It is something which is displayed with (In Formula, as for R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> fluorine atom shows alkyl group or alkenyl group of straight chain or branched chain of optionally substitutable carbon number 6~20, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> may be being the same, differing. m and n shows number 0 - 4, m and n may be being same,differing. ).

phosphoric acid monoester (1), (2) may be combined with alone and, mixing, it is possible to be combined.

#### [0013]

In General Formula (1) and (2), fluorine atom which is shown with R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> you can list hexyl group, octyl group, decyl group, dodecyl group, tetradecyl group, hexadecyl group, octadecyl group, eicosyl group, 2- ethylhexyl group, dodecetyl group, oleyl group, I Lai Jill basis etc as alkyl or alkenyl group of the straight chain or branched chain of optionally substitutable carbon number 6~20.

These R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> and inside carbon number 8~20, of R<sup>3</sup> especially 10 - 20,furthermore alkyl group of carbon number 12~16 is desirable.

In addition, these alkyl group, alkenyl group etc are good even with those of single chain length and, it is good even with alkyl group or other mixture of plural where chain length differs.

In addition in General Formula (1) and (2), l, m, and n 0 - 4,are preferably 0~2, particularly preferably 0.

#### [0014]

It forms calcium salt (1) or (2) of phosphoric acid monoester, easily by mixing the for example calcium hydroxide and phosphoric acid monoester .

Therefore instead of combining calcium salt (1) or (2) of phosphoric acid monoester which is formed beforehand, for example phosphoric acid monoester and calcium hydroxide can be combined,mouth cavity agent composition of this invention can be acquired by forming calcium salt of the phosphoric acid monoester in composition.

#### [0015]

calcium salt (1) or (2) of this phosphoric acid monoester, with ambient temperature ambient pressure with solid ,with poorly soluble , being perception hypersensitive in water ivory tubule of tooth which dentin exposes by capped chain doing in the efficient, is thought thing which improves pain.

average particle diameter of calcium salt of phosphoric acid monoester which is used is 1 - 100;μm,it is desirable .

Effect which ivory tubule capped chain is done

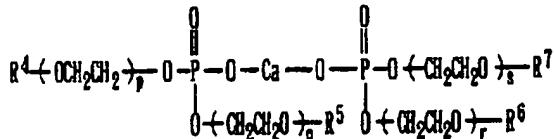
細管を封鎖する効果がさらに向上する。

## [0016]

本発明においてリン酸ジエステルのカルシウム塩とは、次の一般式(3)

## [0017]

## 【化3】



furthermore improves due to fact that average particle diameter is above-mentioned range.

## [0016]

Regarding to this invention, calcium salt of phosphorus chain diester, the following general formula (3)

## [0017]

## [Chemical Formula 3]

(3)

## [0018]

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> はフッ素原子が置換していてもよい炭素数 6~20 の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルケニル基を示し、互いに同一でも異なっていてもよい。p、q、r、s は 0~4 の数を示し、互いに同一でも異なっていてもよい。)で表わされるものである。

## [0019]

一般式(3)中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> で示されるフッ素原子が置換していてもよい炭素数 6~20 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基としては、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基、オクタデシル基、エイコシル基、2-エチルヘキシル基、ドデセニル基、オレイル基、エライジル基等が挙げられる。

これらのうち炭素数 8~20、特に 10~20、さらに炭素数 12~16 のアルキル基が好ましい。

また、これらのアルキル基、アルケニル基等は単一鎖長のものでもよいし、鎖長の異なる複数のアルキル基等の混合体でもよい。

また一般式(3)中、p、q、r 及び s は 0~4、好ましくは 0~2、特に好ましくは 0 である。

## [0020]

リン酸ジエステルのカルシウム塩(3)は、例えば水酸化カルシウムとリン酸ジエステルとを混合することにより、容易に生成する。

したがって予め生成したリン酸ジエステルのカルシウム塩(3)を配合する代りに、例えばリン酸ジエステルと水酸化カルシウムとを配合し、組

## [0018]

It is something which is displayed with (In Formula, as for R<sup>4</sup> , R<sup>5</sup> , R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> fluorine atom to show the alkyl group or alkenyl group of straight chain or branched chain of optionally substitutable carbon number 6~20, being mutually same and differing, it is possible to be. p, q, r, s to show number 0~4, being mutually same and differing, it is possible to be. ).

## [0019]

In general formula (3), fluorine atom which is shown with R<sup>4</sup> , R<sup>5</sup> , R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> you can list hexyl group, octyl group, decyl group, dodecyl group, tetradecyl group, hexadecyl group, octadecyl group, eicosyl group, 2- ethylhexyl group, dodecetyl group, oleyl group, Lai Jill basis etc as alkyl group or alkenyl group of linear chain or branched chain of the optionally substitutable carbon number 6~20.

carbon number 8~20, among these especially 10 - 20, furthermore alkyl group of the carbon number 12~16 is desirable.

In addition, these alkyl group, alkenyl group etc are good even with those of single chain length and, it is good even with alkyl group or other mixture of plural where chain length differs.

In addition in general formula (3), p, q, r and s 0~4, are the preferably 0~2, particularly preferably 0.

## [0020]

It forms calcium salt (3) of phosphate diester, easily by mixing for example calcium hydroxide and the phosphate diester.

Therefore instead of combining calcium salt (3) of phosphate diester which is formed beforehand, for example phosphate diester and calcium hydroxide can be combined, composition

成物中でリン酸ジエステルのカルシウム塩を生成せしめることにより、本発明の口腔用組成物を得ることができる。

## 【0021】

かかるリン酸モノエステルのカルシウム塩(1)または(2)、及びリン酸ジエステルのカルシウム塩(3)の配合量の合計は、知覚過敏改善効果の観点から、5~95重量%が好ましく、20~80重量%が特に好ましい。

## 【0022】

また本発明の口腔用組成物には、前記リン酸モノエステルのカルシウム塩(1)、(2)、リン酸ジエステルのカルシウム塩(3)に加えて、リン酸モノエステルまたはその水溶性塩を配合することが好ましい。

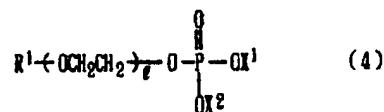
これにより知覚過敏治療効果及びその持続性が向上する。

## 【0023】

ここでリン酸モノエステルまたはその水溶性塩とは、次の一般式(4)

## 【0024】

## 【化4】



## 【0025】

[式中、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> は同一又は異なって水素原子、アルカリ金属原子、アンモニウム、アルキルアミン、アルカノールアミンまたは塩基性アミノ酸残基を示し、R<sup>1</sup> 及び I は前記と同じ]で表わされるものである。

## 【0026】

一般式(4)中、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> で示されるアルカリ金属原子としてはナトリウム、カリウム等が挙げられる。

アルキルアミンとしてはモノエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン等の炭素数 1~5 のものが挙げられる。

またアルカノールアミンとしては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の炭素数 1~5 のものが挙げられる。

また、塩基性アミノ酸としては、天然に存在するアルギニン、リジン、ヒスチジンはもちろんのこ

for oral cavity of this invention can be acquired by forming calcium salt of phosphate diester in the composition.

## [0021]

calcium salt (1) or of this phosphoric acid monoester (2), and as for total of blended amount of calcium salt (3) of phosphate diester, from viewpoint of perceptionhypersensitive improvement effect, 5 - 95 weight% are desirable, 20 - 80 weight% especially are desirable.

## [0022]

In addition, phosphoric acid monoester or water soluble salt is combined in composition for oral cavity of the this invention calcium salt of aforementioned phosphoric acid monoester (1), (2), in addition to the calcium salt (3) of phosphate diester is desirable.

Because of this perceiving too much Toshiharu 痘 effect and its retention improve.

## [0023]

Here phosphoric acid monoester or water soluble salt, following general formula (4)

## [0024]

## [Chemical Formula 4]

## [0025]

It is something which is displayed with {In Formula, X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> to show alike or different hydrogen atom, alkali metal atom, ammonium, alkyl amine, alkanolamine or basic amino acid residue, as for R<sup>1</sup> and I same as description above}

## [0026]

sodium, potassium etc it is listed in general formula (4). X<sup>1</sup> and as alkali metal atom which is shown with X<sup>2</sup>.

You can list those of mono ethylamine, diethylamine, triethylamine or other carbon number 1~5 as alkyl amine.

In addition you can list those of monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine or other carbon number 1~5 as alkanolamine.

In addition, if arginine, lysine, histidine which exists in natural as basic amino acid, has carboxyl group and amino

と、これらに限らず分子内にカルボキシル基とアミノ基とを有し、水溶性で、その水溶液の pH が 7 以上のものであればよい。

このうち、アルギニンが特に好ましい。

#### 【0027】

なお、前述の如く、リン酸モノエステルと水酸化カルシウムとを配合し、組成物中でリン酸モノエステルのカルシウム塩(1)、(2)を生成せしめる場合には、当該配合後未反応のリン酸モノエステルを残存せしめるか、前記 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> に相当する塩基で中和することにより、リン酸モノエステルカルシウム塩(1)、(2)と、リン酸モノエステルまたはその水溶性塩(4)との混合系を形成することができる。

またリン酸ジエステルと水酸化カルシウムとを配合し、組成物中でリン酸ジエステルのカルシウム塩(3)を生成せしめる場合には、当該配合後未反応のリン酸ジエステルは、そのまま残存せしめてもよいし、前記 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> に相当する塩基でリン酸ジエステルを中和して残存せしめてもよい。

#### 【0028】

本発明においては、リン酸モノエステルのカルシウム塩(1)、(2)、及びリン酸ジエステルのカルシウム塩(3)と、リン酸モノエステルまたはその水溶性塩(4)とを、1:1~200:1(重量比)で混合したものであることが好ましく、5:1~50:1(重量比)で混合したものであることが特に好ましい。

かかる範囲で配合することにより、象牙細管を効率的に封鎖し、かつその効果を長時間持続させることができる。

#### 【0029】

なお本発明においては、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ、フッ化ナトリウム等の歯質強化剤を併用すると上記効果はさらに向上する。

#### 【0030】

本発明の口腔剤組成物は、歯磨剤、洗口剤、歯牙塗布剤、チュインガム等とすることができますが、歯磨剤とするのが好ましく、その形態は液状、ペースト状、粉末状のいずれであってもよいが、ペースト状、粉末状が好ましい。

#### 【0031】

なお本発明の口腔剤組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で、通常の口腔剤組成物に用いることができる化合物を配合することができる。

group in intramolecular not just of course, these andwith water solubility, pH of aqueous solution something of 7 or greater should have been.

Among these, arginine especially is desirable.

#### 【0027】

Furthermore, as though it is an earlier description, phosphoric acid monoester and the calcium hydroxide can be combined, when calcium salt of phosphoric acid monoester (1), (2) is formed in composition, after this said combining phosphoric acid monoester calcium salt (1), (2) with, the phosphoric acid monoester or water soluble salt (4) with mixed system can be formed unreacted phosphoric acid monoester it can remain, or by neutralizing with base which is suitable to the aforementioned X<sup>1</sup> , X<sup>2</sup> .

In addition phosphate diester and calcium hydroxide are combined, when calcium salt (3) of phosphate diester is formed in composition, after this said combining unreacted phosphate diester may remain that way and, neutralizing phosphate diester with base which is suitable to aforementioned X<sup>1</sup> , X<sup>2</sup> , it is possible to remain.

#### 【0028】

Regarding to this invention, calcium salt of phosphoric acid monoester (1), (2), and calcium salt of phosphate diester (3) with, phosphoric acid monoester or it is something which 1: 1 - 200:mixes water soluble salt (4), with 1 (weight ratio ), it is desirable , 5: 1 - 50: it is something which is mixed with 1 (weight ratio ), especially it is desirable.

capped chain it does ivory tubule in efficient by combining in this range, at same time lengthy persistent is possible effect

#### 【0029】

Furthermore regarding to this invention, when it jointly uses sodium monofluorophosphate, fluoride tin, sodium fluoride or other dentin reinforcement, above-mentioned effect furthermore improves.

#### 【0030】

It can designate mouth cavity agent composition of this invention, as dentifrice, mouthwash, tooth coating agent, chewing gum etc, but it is undesirable to make dentifrice, morphological form is good with whichever of the liquid state, paste, powder, but paste, powder is desirable.

#### 【0031】

Furthermore, in range which does not impair effect of the this invention, compound which can be used for conventional mouth cavity agent composition can be combined in mouth

できる。

例えばグリセリン、ソルビット、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、キシリット、マルチット、ラクチット等の保湿剤;

カルボキシメチルセルロース及びその塩類;

メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カラギーナン、ポリアクリル酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キサンタンガム、トラガカントガム、カラヤガム、アラビヤガム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ピーガム、ラポナイト等の粘結剤;

水酸化アルミニウム、無水ケイ酸、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等の研磨剤;クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム等の殺菌剤;炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム等のpH調整剤;デキストラナーゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、リゾチーム、ムタナーゼ等の酵素類;塩化ナトリウム、ヒノキチオール、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トランキサム酸、アラントイン類、トコフェロール類、ジヒドロコレステロール、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸及びその塩類;グリセロホスフェート、クロロフィル、水溶性無機リン酸化合物、アズレン、カミツレ、当帰、川弓、生薬類等の抗炎症剤・血行促進剤;ラウリル硫酸塩、ミリストル硫酸塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸塩、N-アシルアミノ酸塩、アシルモノグリセリド硫酸塩、石鹼、脂肪酸モノグリセリド、脂肪酸モノアルカノールアミド、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、アルキルグリコシド、イミダゾリニウムベタイン、アルキルベタイン、アルキルアミドベタイン、スルホベタイン、アミノオキサイド等の界面活性剤;サッカリンナトリウム、ステビオサイド、タウマチン、アスピラチルフェニルアラニンメチルエステル等の甘味剤;パラヒドロキシ安息香酸、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、パラヒドロキシ安息香酸ブチル、安息香酸ナトリウム等の防腐剤;二酸化チタン等の着色剤・色素類;ペパーミント油、スペアミント油、メントール、カルボン、アнетール、オイゲノール、サリチル酸メチル、リモネン、オシメン、n-デシルアルコール、シトロネロール、 $\alpha$ -テルピネオール、メチルアセテート、シトロネリルアセテート、メチルオイゲノール、シネオール、リナロール、エチルリナロール、ワニリン、チモール、アニス油、レモン油、オレンジ油、セージ油、ロー

cavity agent composition of this invention.

for example glycerine, sorbit, propylene glycol, 1, 3-butylene glycol, ethylene glycol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, xylitol, maltitol, lactitol or other humectant;

carboxymethyl cellulose and its salt;

methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, carageenan, sodium polyacrylate, hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl hydroxyethyl cellulose sodium, sodium alginate, propylene glycol alginate ester, xanthan gum, tragacanth gum, karaya gum, gum arabia, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, V-gum, Laponite or other thickener;

aluminum hydroxide, anhydrous silicic acid, crystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate or other abrasive; chlorhexidine, cetylpyridinium chloride or other microbicide; sodium hydrogen carbonate, sodium phosphate or other pH adjustment medicine; dextranase, amylase, protease, lysozyme, mutanase or other enzyme; sodium chloride, hinokitiol, ;ep -aminocaproic acid, tranexamic acid, allantoin type, tocopherol and dihydro cholesterol, glycyrrhetic acid, glycyrrhetic acid and its salt; glycerophosphate, chlorophylls, water-soluble inorganic phosphate, azulene, Matricaria chamomilla, Japanese angelica root, Cnidium officinale, natural medicine or other antiinflammation agent \* blood circulation promotion medicines; lauryl sulfate, myristyl sulfate, ;al -olefin thesulfonate, N- acyl amino acid salt, acyl monoglyceride sulfate, soap, aliphatic acid monoglyceride, aliphatic acid mono alkanol amide, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, alkyl glycoside, imidazolinium betaine, alkyl betaine, alkyl amide betaine, sulfobetaine, amine oxide or other boundary surfactant; sodium saccharin, stevioside, thaumatin, aspartyl phenylalanine methyl ester or other sweetener; p-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid ethyl, p-hydroxybenzoic acid propyl and the p-hydroxybenzoic acid butyl, consists of sodium benzoate or other antiseptic; titanium dioxide or other colorant \* dyes; peppermint oil, spearmint oil, menthol, carbon, anethol, eugenol, methyl salicylate, limonene, ocimene, n- decyl alcohol, citronellol, ;al -terpineol, methyl acetate, citronellyl acetate, methyl eugenol, cineol, linalol, ethyl linalol, vanillin, thymol, anise oil, lemon oil, orange oil, sage oil, rosemary oil, cinnamon bark oil, pimento oil, cinnamon leaf oil, perilla oil, wintergreen oil, clove oil, eucalyptus oil etc fragrance; sodium hydroxide or other neutralizing agent etc

ズマリー油、桂皮油、ピメント油、桂葉油、シソ油、冬緑油、丁子油、ユーカリ油等からなる香料;水酸化ナトリウム等の中和剤等を適宜使用する。

## 【0032】

本発明の口腔剤組成物は、リン酸モノエステルカルシウム塩(1)、(2)及び/またはリン酸ジエステルのカルシウム塩(3)等と上記の成分を常法により添加混合することにより、製造することができる。

## 【0033】

## 【実施例】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

## 【0034】

## 実施例 1~12、比較例 1~6

表 1~3 に示す配合で練り歯磨き剤(実施例 1~8)、及び粉歯磨き剤(実施例 9~12)を常法により製造した。

また比較例として表 3 に示す配合で歯磨き剤(比較例 1)を製造し、さらに乳酸アルミニウム配合歯磨き剤(市販品、比較例 2)、硝酸カリウム配合歯磨き剤(市販品、比較例 3)、塩化ストロンチウム配合歯磨き剤(市販品、比較例 4)、乳酸アルミニウム配合洗口剤(市販品、比較例 5)を用いた。

また比較例 6 は歯磨き剤を用いない場合である。

## 【0035】

## 【表 1】

which is used appropriately.

## [0032]

It can produce mouth cavity agent composition of this invention, doing phosphoric acid monoester calcium salt (1), calcium salt (3) etc of (2) and/or phosphate diester and above-mentioned component with conventional method by adding and mixing.

## [0033]

## [Working Example(s)]

Listing Working Example next, furthermore you explain this invention in detail, but this invention is not something which is limited in Working Example below.

## [0034]

Working Example 1~12、Comparative Example 1~6 toothpaste medicine (Working Example 1~8), and decimeter dentifrice medicine (Working Example 9~12, ) was produced with the combination which is shown in Table 1~3 with conventional method :

In addition dentifrice medicine (Comparative Example 1) was produced with combination which is shown in Table 3 as Comparative Example, furthermore aluminum lactate combination dentifrice medicine (commercial product, Comparative Example 2), potassium nitrate combination dentifrice medicine (commercial product, Comparative Example 3), strontium chloride combination dentifrice medicine (commercial product, Comparative Example 4), aluminum lactate combination mouthwash (commercial product, Comparative Example 5) was used.

In addition Comparative Example 6 is when dentifrice medicine is not used.

## [0035]

## [Table 1]

原 料 名	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
	練り歯磨剤	練り歯磨剤	練り歯磨剤	練り歯磨剤	練り歯磨剤
ラウリルリン酸-Ca塩	30.00	25.00			
ミリスチルリン酸-Ca塩			30.00		
セチルリン酸-Ca塩				45.00	
ジラウリルリン酸-Ca塩					35.00
ラウリルリン酸				1.00	
ミリスチルリン酸	2.00	1.00			
セチルリン酸					
ラウリル硫酸ナトリウム		1.00			1.00
カラギーナン	0.50	0.30		0.50	
ヒドロキシエチルセルロース			0.50		0.50
カルボキシメチルセルロースNa	0.30	0.60	0.20	0.50	0.30
ソルビット液	20.00	15.00	20.00		30.00
プロピレングリコール				5.00	
過グリセリン	10.00	15.00	5.00	20.00	
リン酸水素カルシウム		15.00	5.00		
サッカリンナトリウム	0.05	0.03	0.07	0.05	0.05
パラオキシ安息香酸メチル	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
フッ化ナトリウム	0.20			0.20	
モノフルオロリン酸ナトリウム		0.60	0.60		0.60
塩化セチルピリジニウム	0.01		0.01		
グリチルレチン酸	0.01	0.01		0.01	0.01
水酸化カルシウム					
炭酸水素ナトリウム					
塩化ナトリウム		10.00			10.00
マルチトール					
水酸化ナトリウム	0.30	0.15			
香料	0.80	1.00	1.00	1.00	1.00
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス

【0036】

【表 2】

[0036]

[Table 2]

原 料 名	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
	練り歯磨剤	練り歯磨剤	練り歯磨剤	粉歯磨剤
ラウリルリン酸-Ca塩				60.00
ミリストルリン酸-Ca塩				
セチルリン酸-Ca塩				
ジラウリルリン酸-Ca塩				
ラウリルリン酸	30.00			
ミリストルリン酸	2.00	35.00		1.00
セチルリン酸			30.00	
ラウリル硫酸ナトリウム			1.50	
カラギーナン	0.20	0.30	0.50	
ヒドロキシエチルセルロース		0.60		
カルボキシメチルセルロースNa	1.00		0.60	
ソルビット液	30.00		30.00	
プロピレングリコール	10.00	10.00		
濃グリセリン	2.00	10.00		2.00
リン酸水素カルシウム				
サッカリンナトリウム	0.10	0.05	0.08	0.10
バラオキシ安息香酸メチル	0.30	0.30	0.30	0.10
フッ化ナトリウム				0.20
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.60	0.60	0.60	
塩化セチルピリジニウム	0.01			0.01
グリチルレチン酸				0.01
水酸化カルシウム	8.34	8.60	7.23	
炭酸水素ナトリウム				25.58
塩化ナトリウム				10.00
マルチトール				
水酸化ナトリウム	0.20	0.20		
香料	0.80	0.70	0.80	1.00
精製水	バランス	バランス	バランス	

【0037】

【表 3】

[0037]

[Table 3]

原 料 名	実施例 10	実施例 11	実施例 12	比較例 1
	粉歯磨剤	粉歯磨剤	粉歯磨剤	
ラウリルリン酸-Ca塩				
ミリストルリン酸-Ca塩	70.00			
セチルリン酸-Ca塩		50.00		
ジラウリルリン酸-Ca塩			80.00	
ラウリルリン酸				
ミリストルリン酸		1.50		
セチルリン酸				
ラウリル硫酸ナトリウム				1.50
カラギーナン				0.50
ヒドロキシエチルセルロース				
カルボキシメチルセルロースNa				0.30
ソルビット液	5.00			20.00
プロピレン glycol				
還元グリセリン				10.00
リン酸水素カルシウム		5.00		30.00
サッカリンナトリウム	0.10	0.10		0.05
バラオキシ安息香酸メチル	0.10	0.10	0.10	0.30
フッ化ナトリウム	0.20			
モノフルオロリン酸ナトリウム		0.60	0.60	0.60
塩化セチルピリジニウム		0.01		0.01
グリチルレチン酸	0.01			0.01
水酸化カルシウム				
炭酸水素ナトリウム	10.00	18.50		
塩化ナトリウム				
マルチトール	13.59	23.19	18.30	
水酸化ナトリウム				
香料	1.00	1.00	1.00	0.80
精製水				バランス

## 【0038】

## 試験例 1

上記実施例 1~12、比較例 1~5 について、象牙細管の閉塞効果を電子顕微鏡を用いて確認した。

牛歯牙を約 1mm の切片にし、1200 番の耐水ペーパーを用いて表面を研磨した。

この切片を 5% のリン酸水溶液で 1 分間脱灰し、象牙細管を開口させた。

その後各歯磨き剤を 1g つけた歯ブラシを用いて

## [0038]

## Test Example 1

Concerning above-mentioned Working Example 1~12、Comparative Example 1~5, plugging effect of ivory tubule was verified making use of electron microscope.

cattle tooth was designated as cutting of approximately 1 mm, the surface was ground making use of 1200th water resistant paper.

This cutting 1 minute demetallization was done with 5% phosphoric acid aqueous solution, ivory tubule was opened.

After that blushing it did this making use of toothbrush which

これをブラッシングした。

水洗、乾燥した後、走査型電子顕微鏡を用いて表面を観察した。

その結果、実施例 1~12 の歯磨き剤を用いた場合は、ほとんどの細管にリン酸モノエステルカルシウム塩粉体またはリン酸ジエステルカルシウム塩粉体が入り込み、象牙細管は閉塞していたが、比較例 1~5 の歯磨き剤を用いた場合は、象牙細管の閉塞はほとんど認められなかった。

【0039】

#### 試験例 2

上記実施例 1~12、比較例 1~6 について、象牙細管の閉塞効果を、酸によるリンの流出量を指標として評価した。

試験例 1 と同様に研磨した牛歯牙の象牙質以外の部分をネイルエナメルにより被覆し、象牙質部分の表面積を画像解析装置を用いて測定した。

次に実施例 1~12、比較例 1~5 について試験例 1 と同様に、各歯磨き剤を 1g つけた歯ブラシを用いてこれをブラッシングし、水洗した。

比較例 6 についてはブラッシングを行わなかった。

その後これらを 0.5% 乳酸水溶液に浸漬し、60 分間に溶出するリンの量を定量した。

結果を表 4 に示す。

【0040】

【表 4】

each dentifrice medicine 1 g is attached.

surface was observed water wash、after drying, making use of the scanning electron microscope.

As a result, when dentifrice medicine of Working Example 1~12 is used, phosphoric acid monoester calcium salt powder or phosphate diester calcium salt powder to enter in most tubule, ivory tubule had been plugged, but when dentifrice medicine of Comparative Example 1~5 is used, plugging of the ivory tubule was not for most part recognized.

[0039]

#### Test Example 2

Concerning above-mentioned Working Example 1~12, Comparative Example 1~6, plugging effect of ivory tubule, evaluation was done with acid with outflowing amount of phosphorus as index.

portion other than dentin of cattle tooth which is ground in the same way as Test Example 1 sheath was done with nail enamel, surface area of dentin portion was measured making use of image analyzer.

In same way as Test Example 1, blushing it did this making use of the toothbrush which each dentifrice medicine 1 g is attached, next concerning Working Example 1~12, Comparative Example 1~5 water wash did.

blushing was not done concerning Comparative Example 6.

After that these were soaked in 0.5% lactic acid aqueous solution, quantity of phosphorus which is liquated in 60 min quantification was done.

Result is shown in Table 4.

【0040】

【Table 4】

	リンの溶出量 (mg/cm <sup>2</sup> )
実施例 1	18.2
実施例 2	15.1
実施例 3	19.1
実施例 4	16.7
実施例 5	19.7
実施例 6	20.5
実施例 7	20.1
実施例 8	19.9
実施例 9	16.0
実施例 10	20.5
実施例 11	15.5
実施例 12	20.0
比較例 1	290
比較例 2	281
比較例 3	245
比較例 4	280
比較例 5	271
比較例 6	286

## 【0041】

表4より、実施例1~12の歯磨き剤を用いた場合は比較例1~6の場合と比較して、リンの溶出量が極めて少なく、象牙細管が閉塞されていることが確認された。

## 【0042】

## 試験例3

知覚過敏の症状をもつ被験者20名を10名ずつの2つのグループに分け、第一グループには実施例1の歯磨き剤を、第二グループには比較例3の市販の知覚過敏用歯磨き剤を、それぞれ現在用いている歯磨き剤に代えて4週間使用させ、1週間毎にアンケート調査を行って、知覚過敏の改善効果を調べた。

結果を表5に示す。

## 【0043】

## 【表5】

## [0041]

When from Table 4, dentifrice medicine of Working Example 1~12 is used, by comparison with case of Comparative Example 1~6, eluate quantity of phosphorus quite is little, ivory tubule is done plugging, it was verified.

## [0042]

## Test Example 3

Dividing subject 20 person which has disease of perception hypersensitivity into 2 group of 10 persons, at a time in first group dentifrice of the Working Example 1, replacing to dentifrice which presently uses dentifrice commercial perception hypersensitive of Comparative Example 3, respectively in second group and 4 weeks using, doing survey in every week, you inspected improvement effect of perception hypersensitivity.

Result is shown in Table 5.

## [0043]

## [Table 5]

		1週間後	2週間後	3週間後	4週間後
第一グループ	痛みがなくなった	4	6	7	8
	痛みが残った	3	3	2	1
	変わらない	3	1	1	1
第二グループ	痛みがなくなった	0	0	1	1
	痛みが残った	2	2	4	4
	変わらない	8	8	5	5

【0044】

表5より、第一グループは第二グループより、短期間で非常に高い効果が得られることが明らかとなった。

【0045】

## 【発明の効果】

本発明によれば、歯髄や歯茎に対する刺激がなく、即効性があり、耐久性、安全性、及び知覚過敏の予防、防止効果に優れた知覚過敏用口腔用組成物を得ることができる。

[0044]

From Table 5, as for first group from second group, extremely high effect is acquired became clear with short period.

[0045]

## [Effects of the Invention]

According to this invention, there is not stimulus for dental pulp and the gum, there is a immediate effectiveness, it can acquire composition for oral cavity perceptionhypersensitive which is superior in prevention, preventing effect of durability, safety, and perception hypersensitivity.